

BEST AVAILABLE COPY

明細書

薬剤・遺伝子溶出型ステント

技術分野

本発明は、薬剤・遺伝子溶出型ステントに関するものである。

背景技術

狭心症や心筋梗塞の基本病態は、動脈硬化による冠動脈の狭窄・血栓であり、これに対し動脈硬化性狭窄を拡張する冠インターベンション（PCI、バルーン拡張、ステント拡張）が有用な治療として世界的に普及している。

しかし、いったん拡張した冠動脈が再び狭くなる「再狭窄」が高率に発生することが医学的問題となっている。再狭窄により再発する心筋虚血により、狭心症や心筋梗塞症が再び起こる可能性が高く、しばしば再 PCI 施行あるいは冠動脈バイパス手術が必要になる場合が少なくない。

したがって、再狭窄を抑制する新しい治療方法が期待されているが、未だ確立した方法はなかった。

WO-A 02/47739、JP-A 2002-060400、JP-A 2002-284698、Artif Organs. 2003 Feb;27(2):147-54、Nat Biotechnol. 2000 Nov;18(11):1181-4.に見られる。

改善策として、最近、ステントに再狭窄を抑止する薬剤をコーティングする drug-eluting stent が注目されており、このようなコーティングステントを用いれば、再狭窄抑制因子を局所に長期間作用させることが可能になるとして、2002 年 6 月、N Engl J Med 誌には、抗癌薬であり、抗増殖作用のある sirolimus(ラパマイシン)をコーティングしたステントが報告されている。しかし、亜急性期血栓に起因する死亡例発現、過敏反応(疼痛、湿疹、血圧変動等)、慢性炎症の持続、内皮再生/血管修復反応遅延などの問題があり、十分な改善は得られていなかった。

また、上記文献にも同様の目的に関する発明が記載されているが、やはり十分な効果は得られていなかった。

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、抗炎症作用、抗血栓作用、組織修復反応の保全、内皮再生能の保全などの機能を有する、より安全で効果の優れた薬剤・遺伝子溶出型ステントを提供することである。

本発明は、課題の解決手段として、ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有する薬剤・遺伝子溶出型ステントを提供するものである。

本発明はさらに、上記薬剤・遺伝子溶出型ステントを用いて、血管再狭窄、急性冠症候群又は脳虚血を治療する方法または上記薬剤・遺伝子溶出型ステントの血管再狭窄、急性冠症候群又は脳虚血の治療剤の製造に用いる用途を提供する。

本発明において、ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層は、少なくとも1層、即ち1層又は2層以上の組み合わせからなるものであり、ステントの全表面又は一部表面に形成されているものである。

発明の詳細な説明

本発明の薬剤・遺伝子溶出型ステントは、ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有するものである。

ハイブリッドポリペプチドは、フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)のポリペプチドと抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものが好ましい。フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)とは、JP-A2002-060400の段落0019～0021に記載されたポリペプチドである。

更にハイブリッドポリペプチドは、FNCBDのカルボキシ末端に抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものが好ましい。

抗炎症因子とは、炎症に対し抑制的に働くサイトカインであり、具体的には例えば TGF- β 、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、ガレクチン-3、ケモカインのN末端欠失体などを挙げるができる。

これらの抗炎症因子の中でも、より好ましくは白血球やリンパ球の遊走/活性化を誘導するケモカインのN末端欠失体を挙げることができ、更に好ましくはモノサイト ケモアトラクタント プロテイン-1 (monocyte chemoattractant protein-1 ; MCP-1) のN末端欠失体である 7ND を挙げるができる。

血管新生因子とは、血管新生を促すシグナルを送るサイトカインであり、具体的には例えば HGF、VEGF、bFGF、TNF- α 、TP 等を挙げることができ、なかでも HGF がより好ましい。

本発明におけるハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子は、より好ましくは配列 1 (FNCBD-7ND) 又は配列 2 (FNCBD-HGF) である。

本発明のステントは、ステントの全表面（外表面及び内表面）又は一部表面（例えば、外表面のみであり、適宜選択できる）にハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層（遺伝子層）を形成することで得られる。

遺伝子層は1層でも2層以上の異なる機能を有する複数層の組み合わせからなるものでもよく、形成方法は特に制限されるものではない。例えば、バインダー成分等を用いて遺伝子層をステント表面に直接形成する方法、プライマー層を形成し、その上に遺伝子層を形成し、更に保護層を形成する方法などを適用することができる。

具体的な形成方法は、遺伝子、バインダー成分などを溶解できる水及び/又は有機溶媒を用いた塗布法、浸漬法又は噴霧法と、乾燥法（自然乾燥、減圧乾燥など）を適宜組み合わせる方法を使用できる。

本発明のハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有するステントは、例えば動脈内の病変部位に留置したとき、アシドーシスにより抗炎症因子又は血管新生因子を徐々に遊離することができ、更に病変部位の細胞への導入効率を高めることができるので、長期間、持続して炎症又は低酸素状態にある組織に対して、直接、抗炎症作用・血管新生作用を発揮できる。

導入効率は、病変部位の細胞に導入された遺伝子の量／遊離した遺伝子の量×100で示されるものである。

本発明のステントは、血管再狭窄〔経皮的冠動脈形成術(PTCA)又は経皮的血管形成術(PTA)後の再狭窄〕、急性冠症候群又は脳虚血の治療方法において使用することができる。

本発明の薬剤・遺伝子溶出型ステントは、ハイブリッドポリペプチド、特に均一な微小サイズカプセルであるハイブリッドポリペプチドをコードする遺伝子を病変部位に直接送達できるため、投与量が少なく済むので安全性及び効果がより高く、かつ効果が長期間持続するという利点がある。

図面の簡単な説明

図1は、金属ステント群における炎症像を示したヘマトキシリン・エオジン(HE)染色[Hematoxylin and eosin stain]による光学顕微鏡写真である。

図2は、薬剤・遺伝子溶出型ステント群における炎症像を示した図1と同じ光学顕微鏡写真である。

図3は、ウサギ・マクロファージRAM11に対するモノクローナル抗体陽性細胞数を比較した図である。

図4は、サル血清中 MCP-1 濃度(pg/ml)を比較した図である。

図5は、空ベクタープラスミドコーティングステント群における血管を示した図1と同じ光学顕微鏡写真である。

図6は、薬剤・遺伝子溶出型ステント群における血管を示した図である。

図7は、図5及び図6の内膜面積を比較した図である。

図8は、内弾性板(internal elastic lamina:IEL)面積を比較した図である。

図9は、遺伝子コーティングステントにおける遺伝子発現を確認するための図である。

実施例

本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれら

に限定されないことは言うまでもない。

実施例 1 (薬剤・遺伝子溶出型ステントの作製)

以下の (1) ~ (4) の手順にて、4層構造の薬剤・遺伝子溶出型ステントを作製した。

(1) シランカップリング剤をメタノール/水(容量比; 50/50)に希釈し、内径約 2.8 mm のステントの外表面に塗布後、乾燥しプライマー層を形成した。

(2) プライマー層の上に、吸水性のポリエーテルタイプ熱可塑性ポリウレタンをテトラヒドロフラン(THF)に溶解した 2 質量%溶液をコーティングし、薬剤層ベースを形成した。

(3) 10 質量%ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子の水溶液中に、(2)で作製したステントを浸漬し、十分に膨潤させた。その後、真空乾燥にて水分を除き、薬剤層を形成した。

(4) 薬剤層の上に、生体内で安定性の高いポリカーボネートタイプ熱可塑性ポリウレタンをテトラヒドロフラン(THF)に溶解した 2 質量%溶液をコーティングし、保護層を形成し、本発明のステントを得た。この保護層により、薬剤のバースト放出が抑制される。

実施例 2 (コレステロール負荷ウサギ・モデルにおける遺伝子発現と炎症像の検討)

1%コレステロールを4週間負荷した高脂血症家兎の腸骨動脈に、マーカー遺伝子である LacZ をコードした遺伝子をコートしたステント(内径約 2.8 mm)を留置し3日後に遺伝子発現を検討した。遺伝子発現陽性細胞は、内膜細胞で 60~70%、中膜~外膜細胞で 50%に認められた。遺伝子をコートしていないステントでは陽性細胞は認めなかった。Nat Biotechnol. 2000 Nov;18(11):1181-4.の結果と比較すると、10倍以上の導入効率が得られた。

実施例 3 (コレステロール負荷ウサギ・モデルにおける炎症像の検討)

1%コレステロールを12週間負荷した高脂血症家兎の腸骨動脈に、金属ステント(n=5)、又は遺伝子コーティングステント(n=5)(いずれも内径約 2.8

mm) を留置し、10 日後に動脈組織のマクロファージ浸潤及び単球遊走因子 MCP-1 の血中濃度測定を行った。

なお、遺伝子コーティングステントは、対照と同じ金属ステントと、FNCBD-7ND ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子からなるプラスミド (plasmid) を含む生分解性基材を用い、製造例に準じて作製したものである。

組織化学的検討では、ウサギ・マクロファージを特異的に認識する抗体を用い、動脈へのマクロファージ浸潤を検索したところ、金属ステント群に比べ、遺伝子コーティングステント群において、有意 ($p < 0.01$ 未満) に浸潤程度が抑制された。

結果を図 1、図 2、図 3 または図 4 に示す。図 1 は、金属ステント群における炎症像を示した写真である (画面上部が内腔側、下部が外膜側)。泡沫化マクロファージの内膜下浸潤が認められる。図 2 は、遺伝子コーティングステント群における炎症像を示した写真 (同) である。泡沫化マクロファージはほとんど認められない。図 3 は、ウサギ・マクロファージ RAM11 に対するモノクローナル抗体陽性細胞数を比較した図である。図 4 は、サル血清中 MCP-1 濃度 (pg/ml) を比較した図である。

実施例 4 (コレステロール負荷サル・モデルにおける炎症像の検討)

1% コレステロールを 12 週間負荷したカニクイザルの腸骨動脈に、空ベクタープラスミドコーティングステント ($n=5$)、又は遺伝子コーティングステント (実施例 3 と同じもの; $n=5$) を留置し、28 日後に動脈内膜肥厚 (内膜占有面積) の測定を行った。

組織学的検討では、空ベクタープラスミドコーティングステント群に比べ、遺伝子コーティングステント群において、有意 ($p < 0.01$ 未満) に内膜肥厚が抑制された。またステント置換 10 日後の炎症性変化を表現する血中単球遊走因子 MCP-1 濃度は、金属ステントに比べ、遺伝子コーティングステント群において、有意 ($p < 0.05$ 未満) に抑制された。

図 5、図 6、図 7 または図 8 に結果を示す。図 5 は、空ベクタープラスミドコーティングステント群における血管を示した写真である。内膜肥厚による狭

窄が認められる。図6は、遺伝子コーティングステント群における血管を示した図である。狭窄は認められない。図7は、図5及び6の内膜面積を比較した図である。（平均±標準偏差、空ベクタープラスミドコーティングステント群： 2.79 ± 0.92 、遺伝子コーティングステント群： 1.59 ± 0.77 ）。図8は、内弾性板(internal elastic lamina:IEL)面積を比較した図である。

比較実験例1

FNCBD-GFP プラスミドで被覆したステントを実施例1に準じて作製し、Nat Biotechnol. 2000 Nov;18(11):1181-4. の Experimental protocol に従い、拡大断面像の β -gal 染色にて導入効率を評価した(図9)。なお、コントロールとして遺伝子をコーティングしていないステントを用いた。

その結果、FNCBD-GFP プラスミド/コーティングステント群では、内膜細胞で $62 \pm 12\%$ ($n=3$)、中膜-外膜細胞で $54 \pm 9\%$ ($n=3$) に GFP 陽性が認められたが、遺伝子をコーティングしていないステントでは陽性細胞は認めなかった(0%)。

一方、Nat Biotechnol. 2000 Nov;18(11):1181-4. によると、GFP プラスミド/コーティングステントの導入効率は $7.9 \pm 0.7\%$ であった。

本発明は、従来の薬物を塗布したステントとは異なり、遺伝子を用いた実質的なナノカプセルによる高性能薬剤送達システム(DDS)を成すものである。

請求の範囲

1. ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子を含む層を表面に有する薬剤・遺伝子溶出型ステント。
2. ハイブリッドポリペプチドが、フィブロネクチン由来のコラーゲン結合性ドメイン(FNCBD)のポリペプチドと抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものである、請求項1記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
3. ハイブリッドポリペプチドが、FNCBDのカルボキシ末端に抗炎症因子又は血管新生因子が結合したものである、請求項1又は2記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
4. 抗炎症因子がケモカインのN末端欠失体である、請求項2又は3記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
5. ケモカインのN末端欠失体が、モノサイトケモアトラクタントプロテイン-1(monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1)のN末端欠失体[7ND]である、請求項4記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
6. ハイブリッドポリペプチドをコードした遺伝子が配列1又は配列2である、請求項1～5のいずれかに記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
7. 血管再狭窄、急性冠症候群又は脳虚血の治療に使用する、請求項1～6のいずれかに記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
8. 血管再狭窄が、経皮的冠動脈形成術(PTCA)又は経皮的血管形成術(PTA)後の再狭窄である、請求項7記載の薬剤・遺伝子溶出型ステント。
9. 請求項1～6のいずれかに記載の薬剤・遺伝子溶出型ステントを用いて、血管再狭窄、急性冠症候群又は脳虚血を治療する方法。
10. 請求項1～6のいずれかに記載の薬剤・遺伝子溶出型ステントの血管再狭窄、急性冠症候群又は脳虚血の治療剤の製造に用いる用途。

図 1

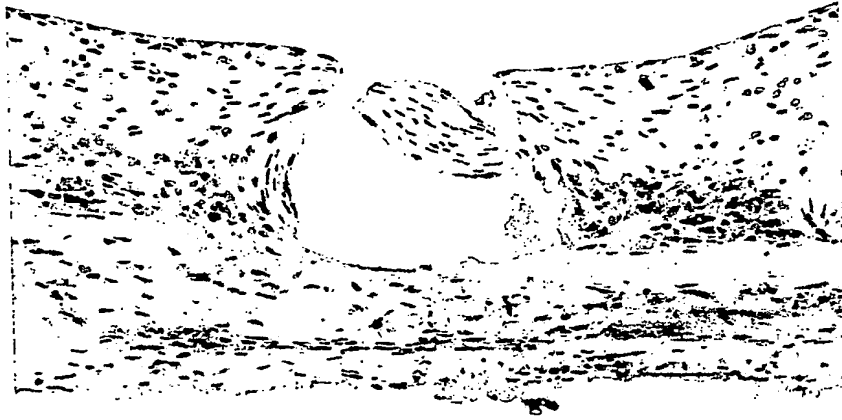


図 2

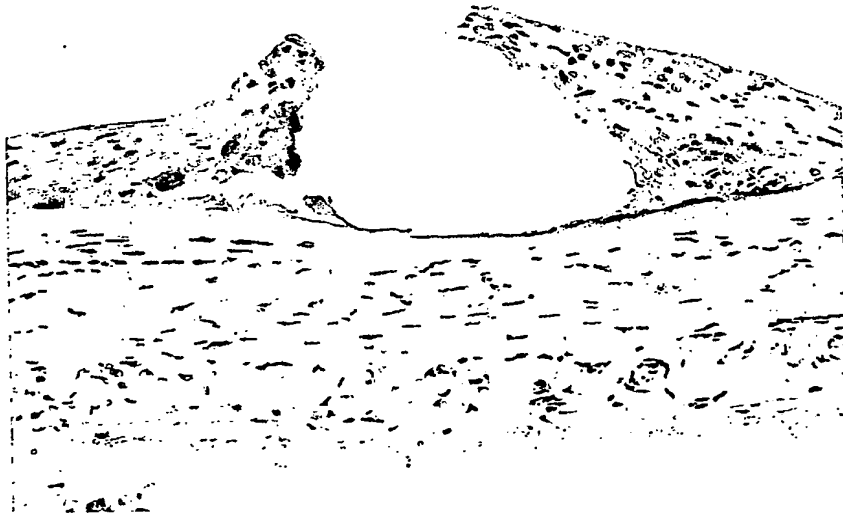


図 3

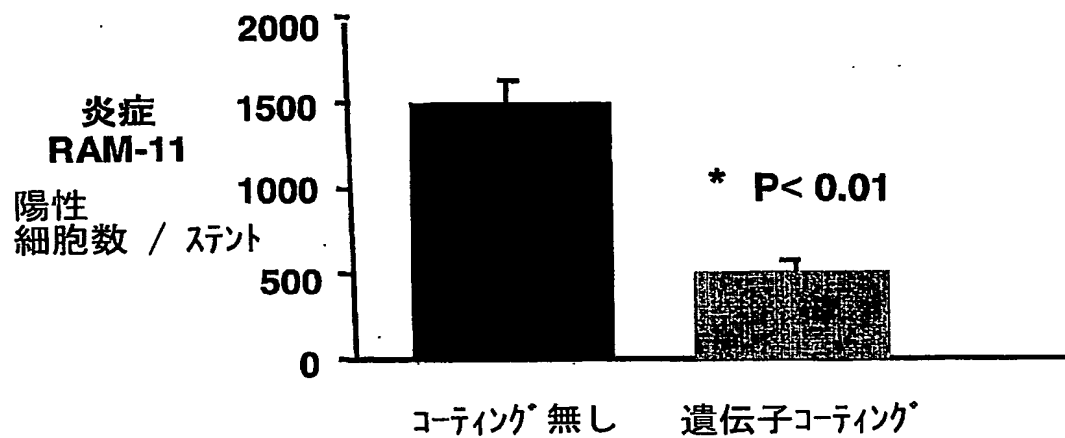


図 4

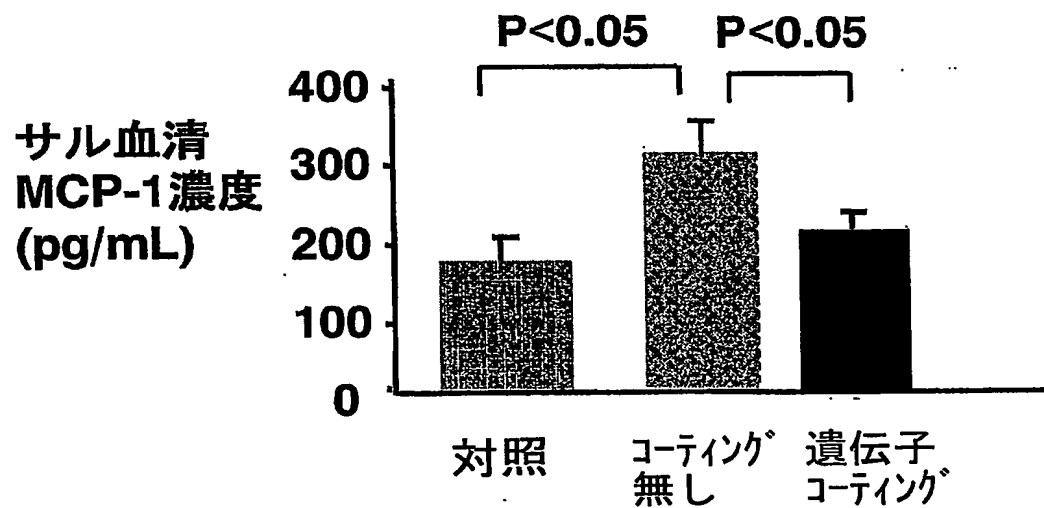


図 5

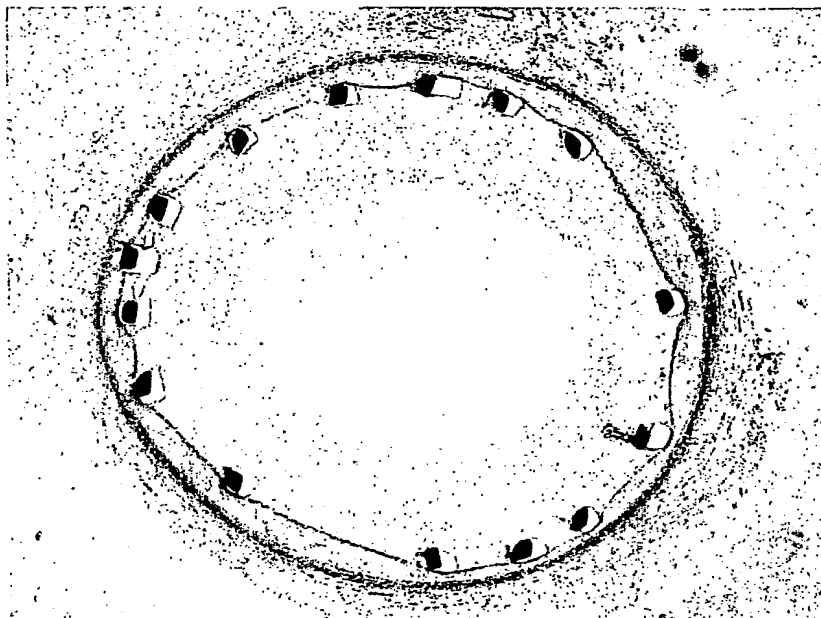


図 6

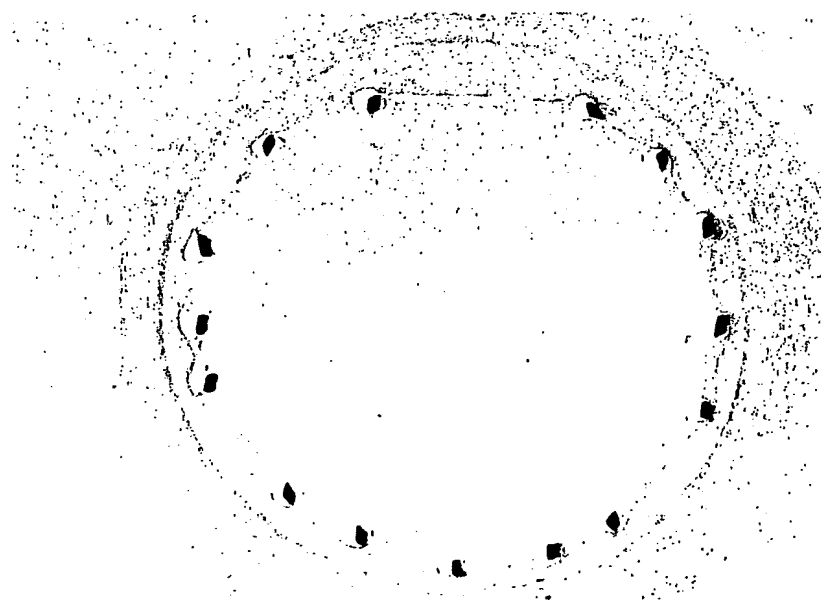


図 7

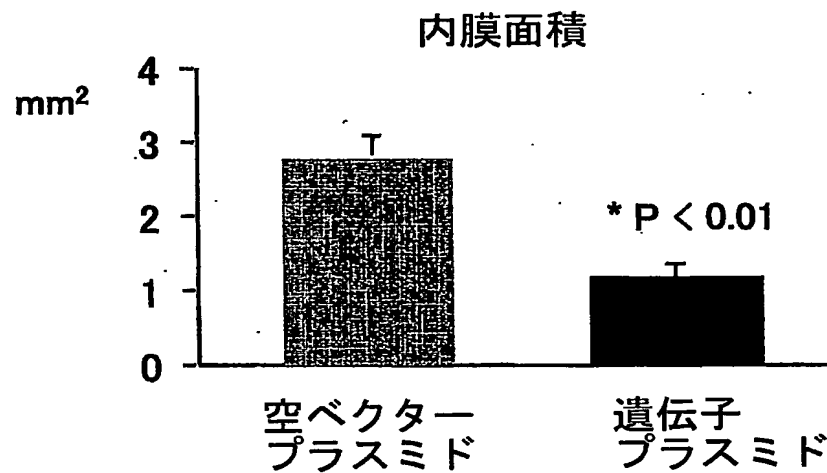


図 8

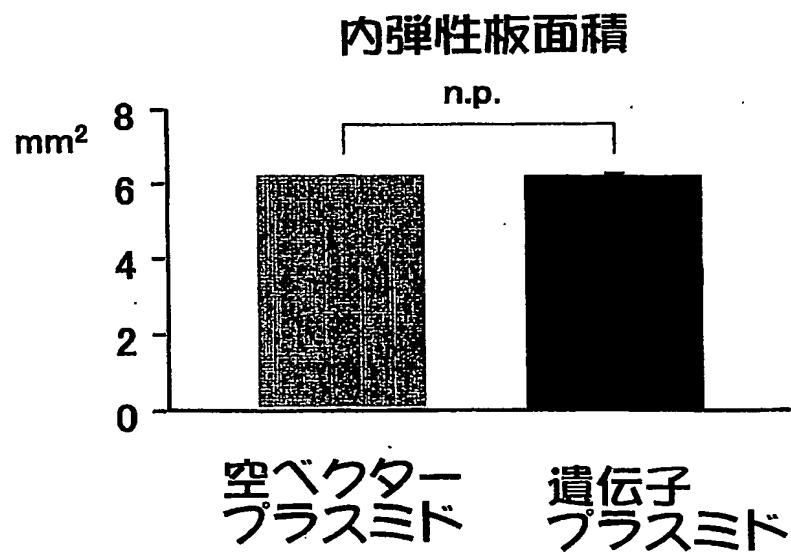
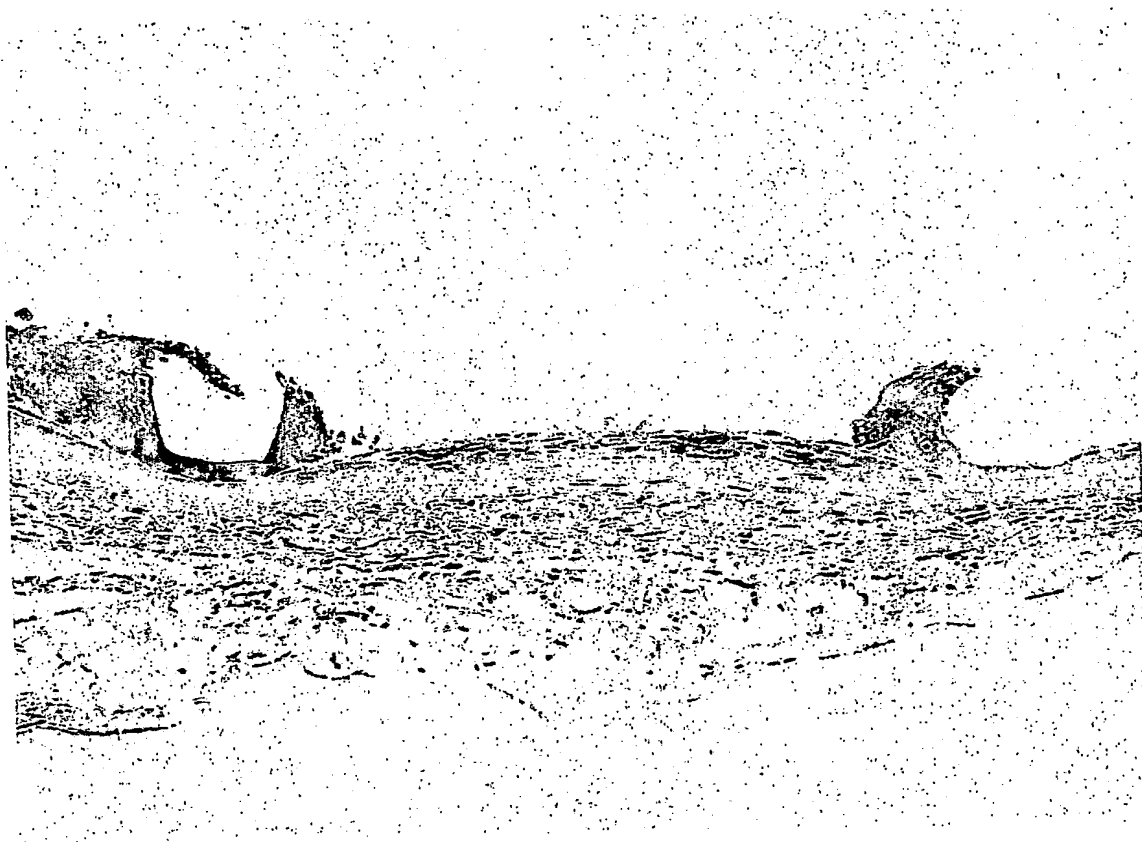


図 9



SEQUENCE LISTING **JAP20 Rec'd PCT/PTO 14 JUL 2006**

<110> Kensuke Egashira

<120> Drug-gene eluting stent

<130> 04108PCT

<150> JP 2004-077581

<151> 2004-3-18

<160> 2

<210> 1

<211> 1254

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<223> FNCBD-7ND

<400> 1

atggcagctg	tttaccaacc	gcagcctcac	ccccagcctc	ctccctatgg	ccactgtgtc	60
acagacagtg	gtgtgggtcta	ctctgtgggg	atgcagtggc	tgaagacaca	aggaaataag	120
caaattgcttt	gcacgtgcct	gggcaacgga	gtcagctgcc	aagagacagc	tgtaaccag	180
acttacgggtg	gcaactcaaa	tggagagcca	tgtgtcttac	cattcaccta	caatggcagg	240
acgtttctact	cctgcaccac	ggaagggcga	caggacggac	atctttgggtg	cagcacaact	300
tcgaattatg	agcaggacca	gaaatactct	ttctgcacag	accacactgt	tttggttcag	360
actcgaggag	gaaattccaa	tgggtgccttg	tgccacttcc	ccttcctata	caacaaccac	420
aattacactg	attgcacttc	tgagggcaga	agagacaaca	tgaagtgggtg	tgggaccaca	480
cagaactatg	atgccgacca	gaagtttggg	ttctgcccc	tggctgcccc	cgaggaaatc	540
tgcacaacca	atgaaggggt	catgtaccgc	attggagatc	agtgggataa	gcagcatgac	600
atgggtcaca	tgatgagggtg	cacgtgtgtt	gggaatgggtc	gtggggaaatg	gacatgcatt	660
gcctactcgc	agcttcgaga	tcagtgcatt	gttgatgaca	tcacttacaa	tgtgaacgac	720
acattccaca	agcgtcatga	agaggggcac	atgctgaact	gtacatgctt	cggtcagggt	780
cggggcagggt	ggaagtgtga	tcccgtcgac	caatgccagg	attcagagac	tgggacgttt	840
tatcaaatig	gagattcatg	ggagaagtat	gtgcatgggtg	tcagatacca	gtgctactgc	900
tatggccgtg	gcattgggga	gtggcattgc	caacctttac	agacctatcc	aagctcaagt	960
ggtccctgtcg	aagtatttat	cactgagact	cggatgcagc	ccaactccca	ccccatccag	1020
tggggatccg	acgacgatga	taagcagggtc	acctgtctgt	ataacttcac	caataggaag	1080
atctcagtg	agaggctcgc	gagctataga	agaatcacca	gcagcaagtg	tcccaaagaa	1140
gctgtgatct	tcaagaccat	tgtggccaag	gagatctgtg	ctgaccccaa	gcagaagtgg	1200
gttcaggatt	ccatggacca	cctggacaag	caaaccacaa	ctccgaagac	ttga	1254

<210> 2

<211> 3138

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<223> FNCBD-HGF

<400> 2

atggcagctg	tttaccaacc	gcagcctcac	ccccagcctc	ctccctatgg	ccactgtgtc	60
acagacagtg	gtgtgggtcta	ctctgtgggg	atgcagtggc	tgaagacaca	aggaaataag	120
caaattgcttt	gcacgtgcct	gggcaacgga	gtcagctgcc	aagagacagc	tgtaaccag	180
acttacgggtg	gcaactcaaa	tggagagcca	tgtgtcttac	cattcaccta	caatggcagg	240
acgtttctact	cctgcaccac	ggaagggcga	caggacggac	atctttgggtg	cagcacaact	300
tcgaattatg	agcaggacca	gaaatactct	ttctgcacag	accacactgt	tttggttcag	360
actcgaggag	gaaattccaa	tgggtgccttg	tgccacttcc	ccttcctata	caacaaccac	420
aattacactg	attgcacttc	tgagggcaga	agagacaaca	tgaagtgggtg	tgggaccaca	480
cagaactatg	atgccgacca	gaagtttggg	ttctgcccc	tggctgcccc	cgaggaaatc	540
tgcacaacca	atgaaggggt	catgtaccgc	attggagatc	agtgggataa	gcagcatgac	600
atgggtcaca	tgatgagggtg	cacgtgtgtt	gggaatgggtc	gtggggaaatg	gacatgcatt	660
gcctactcgc	agcttcgaga	tcagtgcatt	gttgatgaca	tcacttacaa	tgtgaacgac	720
acattccaca	agcgtcatga	agaggggcac	atgctgaact	gtacatgctt	cggtcagggt	780
cggggcagggt	ggaagtgtga	tcccgtcgac	caatgccagg	attcagagac	tgggacgttt	840

tatcaaattg	gagattcatg	ggagaagtat	gtgcatgggtg	tcagatacca	gtgctactgc	900
tatggccgtg	gcattgggga	gtggcattgc	caaccitttac	agacctatcc	aagctcaagt	960
ggtcctgtcg	aagtatttat	cactgagact	ccgagtcagc	ccaactccca	ccccatccag	1020
tggggatccg	acgacgatga	taagcaaagg	aaaagaagaa	afacaattca	tgaattcaaaa	1080
aaatcagcaa	agactaccct	aatcaaaaata	gatccagcac	tgaagataaa	aaccacaaaaa	1140
gtgaatactg	cagaccaatg	tgctaataga	tgtactagga	ataaaggact	tccattcact	1200
tgcaaggctt	ttgtttttga	taaagcaaga	aaacaatgcc	tctggttccc	cttcaatagc	1260
atgtcaagtg	gagtgaaaaa	agaatttggc	catgaatttg	acctctatga	aaacaaagac	1320
tacattagaa	actgcatcat	tggtaaagga	cgcagctaca	agggaacagt	atctatcact	1380
aagagtggca	tcaaattgtca	gccctggagt	tccatgatac	cacacgaaca	cagctttttg	1440
ccittcgagct	atcgggggtaa	agacctacag	gaaaactiact	gtcgaatatcc	tcgaggggaa	1500
gaagggggac	cctgggtgttt	cacaagcaat	ccagagggtac	gctacgaagt	ctgtgacatt	1560
cctcagtgtt	cagaagttga	atgcatgacc	tgcaatgggg	agagttatcg	aggctcctatg	1620
gatcatacag	aatcaggcaa	gatttgtcag	cgctgggatac	atcagacacc	acaccggcac	1680
aaattcttgc	ctgaaagata	tcccgcacaag	ggctttgatg	ataattattg	ccgcaatccc	1740
gatggccagc	cgaggccatg	gtgctatact	cttgaccctc	acacccgcctg	ggagttactgt	1800
gcaattaaaa	catgcgctga	caatactatg	aatgacactg	atgttccttt	ggaaacaact	1860
gaatgcatcc	aagggtcaagg	agaaggctac	aggggcactg	tcaataccat	ttggaatgga	1920
attccatgtc	aggcttggga	ttctcagtat	cctcacgagc	atgacatgac	tcctgaaaaat	1980
ttcaagtgtc	aggacctacg	agaaaattac	tgccgaaatc	cagatgggtc	tgaatcacc	2040
tgggtgtttta	ccactgatcc	aaacatccga	gttggctact	gctcccaaat	tccaaactgt	2100
gataatgtcac	atggacaaga	ttgttatcgt	gggaatggca	aaaattata	gggcaactta	2160
tcccaaacaa	gatctggact	aacatgttca	atgtgggaca	agaacatgga	agacttacat	2220
cgtcataatc	tctgggaacc	agatgcaagt	aagctgaatg	agaattactg	ccgaaatcca	2280
gatgatgatg	ctcatggacc	ctgggtgctac	acgggaaatc	cactcatctc	ttgggattat	2340
tgccctatit	ctcgttgtga	aggtgatacc	acacctacaa	tagtcaatit	agaccatccc	2400
gtaatatctt	gtgccaaaac	gaaacaattg	cgagtgtgaa	atgggattcc	aacacgaaca	2460
aacataggat	ggatgggttag	tttgagatac	agaaataaac	atatctgcgg	aggatcattg	2520
ataaaggaga	gttgggttct	tactgcacga	cagtgtttcc	cttctcgaga	cttgaaagat	2580
taigaagctt	ggcttgggaat	tcatgatgtc	cacggaagag	gagatgagaa	atgcaaacag	2640
gttctcaatg	tttcccagct	ggatataagg	cctgaaggat	cagatctggt	tttaatgaag	2700
cttgccaggc	ctgctgtcct	ggatgatit	gttagtacga	ttgatttacc	taattatgga	2760
tgcacaattc	ctgaaaagac	cagttgcagt	gtttatggct	ggggctacac	tggattgatc	2820
aactatgatg	gcctattacg	agtggcacat	ctctatataa	tgggaaatga	gaaatgcagc	2880
cagcatcatc	gaggggaagg	gactctgaat	gagtctgaaa	tatgtgctgg	ggctgaaaaag	2940
attggatcag	gaccatgtga	gggggattat	gggtggccac	ttgtttgtga	gcaacataaa	3000
atgagaatgg	ttcttgggtg	cattgttcct	ggtcgtggat	gtgccattcc	aaatcgtcct	3060
ggtattttttg	tccgagtagc	atattatgca	aaatggatac	acaaaattat	tttaacatat	3120
aaggtaccac	agtcatag					3138

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.